

О- 794645

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Казанцев Алексей Витальевич

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К МОДИФИКАЦИИ СТЕРОИДОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ
АМФИФИЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ И СИНТЕЗА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва – 2012

Работа выполнена в лаборатории элементоорганических соединений кафедры органической химии Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Лукашев Николай Вадимович
(МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет)

Официальные оппоненты: Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
Заварзин Игорь Викторович
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН)

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Артюшин Олег Иванович
(ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН)

Ведущая организация: Российский университет дружбы народов

Защита состоится «25» апреля 2012 года в 11⁰⁰ на заседании Диссертационного совета Д.501.001.69 по химическим наукам при Московском Государственном Университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119911, г. Москва, Ленинские Горы, д.1, стр. 3, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ.

Автореферат разослан «23» марта 2012 года

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КФУ

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор



0000793446

Т.В. Магдесиева

Актуальность проблемы

Синтез макроциклических и амфифильных молекул для целей молекулярного распознавания, а также для моделирования ионных каналов становится одним из наиболее динамично развивающихся разделов химии, о чём свидетельствует лавинообразное увеличение количества публикации на эти темы в последние годы. Наиболее популярными исходными соединениями для синтеза макроциклических рецепторов и супрамолекулярных систем являются краун-эфиры и каликсарены. Вместе с тем желчные кислоты являются наиболее перспективными исходными молекулами с точки зрения возможной биологической активности их производных, и ввиду хорошо известной способности желчных кислот осуществлять транспорт биологически важных молекул в организме, а также проникать через фосфолипидные мембраны клеток. Кроме того, в отличие от каликсаренов и краунов, желчные кислоты уже обладают высокой степенью хиральности. Всплеск интереса к химии желчных кислот и синтезу макроциклических продуктов на их основе произошёл в середине 90-х годов прошлого века вместе с ростом интереса к супрамолекулярной химии.

В настоящее время желчные кислоты и их производные используются для транспорта липофильных лекарств, предложены в качестве анти-ВИЧ препаратов, сенсоров на катионы и анионы, органические молекулы, такие как морфин, производные аминокислот и углеводы, в качестве энантиоселективных сенсоров, для создания моделей ионных каналов, в супрамолекулярной химии, для синтеза наноразмерных молекул, дендримеров, гелеобразующих материалов и др., что нашло отражение в ряде обзоров, вышедших в последние годы. Большой интерес к лигандам на основе желчных кислот связан со способностью их производных к самоорганизации, а также способности проявлять амфифильные свойства в зависимости от природы среды (гидрофильной или гидрофобной). Совсем недавно желчные кислоты стали привлекательными кандидатами для создания полиподальных лигандов, так называемых «молекулярных карманов», которые могут быть использованы для транспорта лекарств, в качестве молекулярных контейнеров, органожелирующих агентов и хемосенсоров. Супрамолекулярные гели на основе желчных кислот могут быть использованы для получения наноструктурных объектов, в оптоэлектронике, для регенерации биологических тканей. В связи с этим, разработка рациональных методов синтеза новых типов лигандов (макроциклических или разветвленных) на основе производных желчных кислот, а также разработка новых подходов к модификации органических соединений с заменой более токсичных реагентов на менее токсичные является актуальной и практически важной задачей.

Цель работы

Модификация стероидов с целью синтеза амфифильных лигандов – макроциклических молекул, молекулярных карманов на основе производных желчных кислот, включающая в себя как методы классической органической химии, так и современные методы металлокомплексного катализа, а также исследование новых возможностей использования цианидов для модификации стероидов и некоторых других классов соединений (фосфорсодержащих карбонильных соединений и нуклеофильных алкинов).

Научная новизна и практическая ценность работы

Предложен способ синтеза макроциклических молекул на основе производных желчных кислот методами классической органической химии. Синтез новых макроциклических молекул на основе деоксихолевой и холевой кислоты впервые осуществлен таким образом, чтобы с хорошим выходом происходило образование мостика только между 3 и 3' гидроксильными группами, а реакция по 7 или 12 гидроксильными группами практически не проходила. Впервые синтезированы макроциклические производные желчных кислот, содержащих хиральные мостики на основе стереоизомеров 1,1'-бинафтил-2,2'-дикарбоновой кислоты. Впервые исследовано электрофильное присоединение цианистого водорода, использованного в виде ацетонциангидрина, и элементзамещенных цианидов к нуклеофильным алкинам, протекающее регио- и стереоселективно, а также нуклеофильное присоединение цианистого водорода и триметилсилилцианида к фосфорсодержащим карбонильным соединениям и к 3- и 17-кетостероидам с целью синтеза новых типов лигандов и усовершенствования технологического регламента получения полупродуктов синтеза фторкортикоидов. Впервые предложено использовать для синтеза макроциклических молекул на основе желчных кислот катализируемую солями меди(I) реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения. Синтезированы и выделены новые типы макроциклических соединений, содержащих стероидный фрагмент и триазольные спейсерные группы. Предложено использовать окись трис(4-пропаргиллоксикарбонилфенил)фосфина и азиды производных желчных кислот для синтеза триподальных лигандов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ (4 статьи и 4 тезиса докладов)

Апробация работы

Материалы диссертации представлены на Международной конференции «The Combined XII Spring Meeting of the Division of Synthetic Chemistry and XXXII Finnish NMR Symposium» (University of Juvaskyla, Finland, 2011), Международном симпозиуме «Advanced

Science in Organic Chemistry» (Мисхор, Крым, 2010), XV Международной конференции «Ломоносов» (Москва, 2008), XI Международной конференции «Reaction Mechanisms and Organic Intermediates» (Санкт-Петербург, 2001), международной конференции «XIV International Conference on Phosphorus Chemistry» (Цинцинати, США, 1998). Отдельные части работы были доложены на семинарах в университетах г. Ювяскюля (Финляндия, 2009 г.), Институте Науки в г. Бангалор (Индия, 2009 г.), Институте Химии в г. Ханой (Вьетнам, 2010 г.), в университете г. Далат (Вьетнам, 2011 г.).

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов, содержит 6 таблиц, 8 рисунков, список цитируемой литературы включает 121 наименование. Литературный обзор посвящен методам синтеза и свойствам макроциклических и амфифильных молекул на основе желчных кислот. В приложении приведены данные, которые не выносятся на защиту, и получены в группе проф. У. Майтры (Институт Науки, г. Бангалор, Индия) по исследованию некоторых физико-химических свойств производных триподальных лигандов, полученных в диссертации. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 07-03-00619а, № 08-03-91308-ИНД_а, № 11-03-00265а).

Основное содержание работы

Работа состоит из трех основных частей, первая из которых посвящена разработке методов синтеза макроциклических молекул, производных желчных кислот, методами ацилирования. Вторая часть работы посвящена изучению реакций гидро- и силиланирования нуклеофильных алкинов, кетофосфонатов и 3- и 17-кетостероидов для создания новых лигандов и полупродуктов синтеза фармакологически важных стероидов. Третья часть посвящена использованию медь-катализируемой реакции 1,3-диполярного присоединения (известной как CuAAC «клик» реакция) для синтеза макроциклических и триподальных лигандов, производных желчных кислот.

Макроциклические структуры, содержащих фрагменты желчных кислот и их производных, привлекают особое внимание в течение последних 15 лет. Жесткий липофильный каркас стероидной молекулы в сочетании с несколькими гидроксильными группами обеспечивает высокую селективность в процессах комплексообразования с катионами, анионами и нейтральными органическими молекулами. В то же время данные соединения не являются чуждыми для живых систем и могут быть использованы в экспериментах *in vivo*, в частности для транспорта лекарств. Незамкнутые в макроцикл

структуры, содержащие фрагменты желчных кислот, способны выступать в роли ионофоров, могут обладать исключительно высокой поверхностной активностью в водных растворах, иметь гелеобразующие свойства, использоваться для синтеза супрамолекулярных композиций. Для синтеза макроциклических молекул и новых производных желчных кислот, незамкнутых в макроцикл, нами использованы методы, условно разделенные на методы классической органической химии (например, ацилирование, гидро- и силационирование), и новые реакции, катализируемые переходными металлами (медь-катализируемая реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения). В рамках работы над новыми технологиями синтеза известных стероидных препаратов нами предложены такие усовершенствования известных технологических схем, которые позволяют существенно повысить выход целевых продуктов и, как следствие, сделать новые технологии получения стероидов экономически выгодными и конкурентоспособными.

1. Синтез макроциклических соединений на основе желчных кислот с использованием реакций ацилирования.

Для синтеза неизвестных ранее холафанов типа «голова к голове» методами классической химии нами был предложен подход, заключающийся в первоначальном формировании мостика, соединяющего положения 3 и 3' двух молекул желчной кислоты. Бензиловый эфир литохолевой кислоты **1** был выбран в качестве модельного соединения, поскольку он содержит только одну гидроксигруппу, поэтому образование побочных продуктов ацилирования исключается. Бензиловые эфиры, в свою очередь, легко могут быть трансформированы в соответствующие карбоновые кислоты гидрогенолизом на палладии. Хлорангидрид арендикарбоновой кислоты взаимодействует с двумя эквивалентами бензинового эфира литохолевой кислоты с образованием линейного димера **2**, в котором два фрагмента литохолевой кислоты связаны мостиком по 3 и 3' положениям. Реакцию проводят в толуоле (12 ч, 100°C, выход 86%). Далее происходит удаление бензильных защит и этерификация карбоксильных групп пентафторфенолом. На последней стадии происходит замыкание макроцикла диамином или полиоксадиамином с образованием амидного мостика. Выходы на стадии замыкания макроцикла для данного метода (табл. 1) в среднем в 1,5-2 раза больше, чем для аналогичного типа соединений, описанных в литературе.

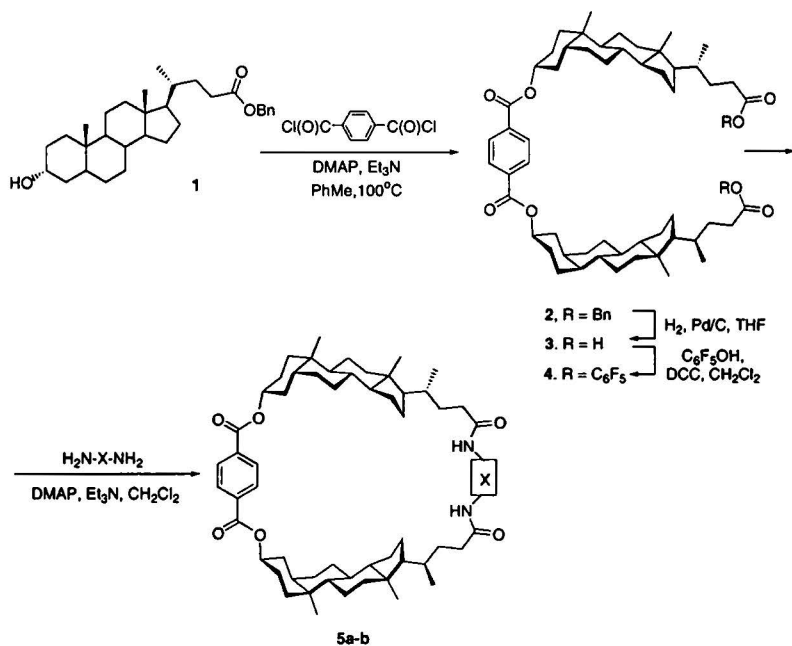


Схема 1. Синтез холафанов с комбинацией амидного и сложнотетрациклического мостиков

Таблица 1 Структурные формулы продуктов и выходы на стадии циклизации

№	5a	5b
Выход (%)	50	37

Нами также разработан другой метод, который позволяет получать макроциклы с двумя сложнотетрациклическими мостиками. Первичная гидроксигруппа 5β -холан-3 α ,24-диола 6 преобразуется в 24-третилэтер 7, который затем ацилируется дихлорангидридом изоталевой кислоты. После удаления третилэтерной защиты происходит замыкание макроцикла вторым фрагментом дикарбоновой кислоты.

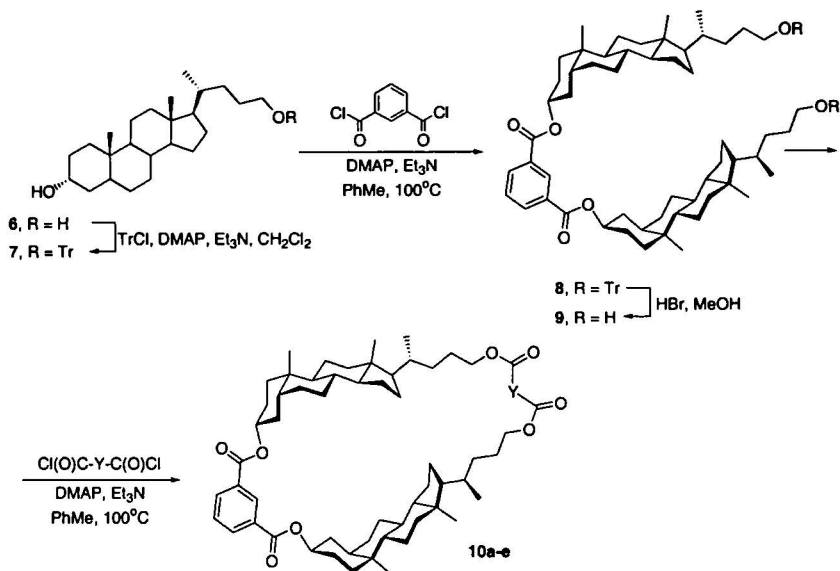


Схема 2. Синтез холафанов с двумя сложноэфирными мостиками

Таблица 2 Структурные формулы и выходы на стадии циклизации

№	10a	10b	10c	10d	10e
Выход (%)	45	11	21	14	27

Данный метод получения макроциклов с двумя сложноэфирными мостиками, заключающийся в первоначальном ацилировании 3,3'-гидроксигрупп двух фрагментов желчной кислоты и последующим замыканием цикла ацилированием гидроксигрупп в положениях 24,24' дихлорангидридами ароматических дикарбоновых кислот впервые был разработан в нашей группе. В некоторых случаях для данного метода также удалось добиться довольно высоких выходов на стадии замыкания макроцикла (Табл. 2, 10a, 10e).

Таким образом, на основании анализа литературных данных были разработаны два способа синтеза новых холафанов. Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрокопии.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C стероидов имеют довольно сложную картину из-за наличия атомов сходной природы, сигналы которых имеют близкие химические сдвиги и накладываются друг на друга. Однако, в спектрах полученных нами продуктов всегда присутствуют характерные сигналы, лежащие в стороне от основной части спектра и поддающиеся легкой идентификации. Например, в спектре ЯМР ^1H линейных димеров **2** и **8** наблюдается смещение химического сдвига протона $3\beta\text{-H}$ в область более слабого поля (с 3.6 м.д. до 5.0 м.д.). При замыкании цикла с образованием диамидного спейсера происходит небольшое смещение химических сдвигов протонов CH_2 -группы в **23** положении в сильное поле (с области 2.5-2.3 м.д. до 2.2-2.0 м.д.), тогда как при образовании сложноэфирного мостика положение химических сдвигов CH_2 -группы в **24** положении смещается в область более слабого поля (с 3.6 м.д. до 4.3-4.5 м.д.).

Для получения амфифильных макроциклов, имеющих высокую степень асимметрии и потенциальную возможность к избирательному образованию молекулярных комплексов с хиральными молекулами, например с сахарами, аминокислотами и пептидами, нами было предложено использовать в качестве мостика фрагмент оптически активной 1,1'-бинафтил-2,2'-дикарбоновой кислоты.

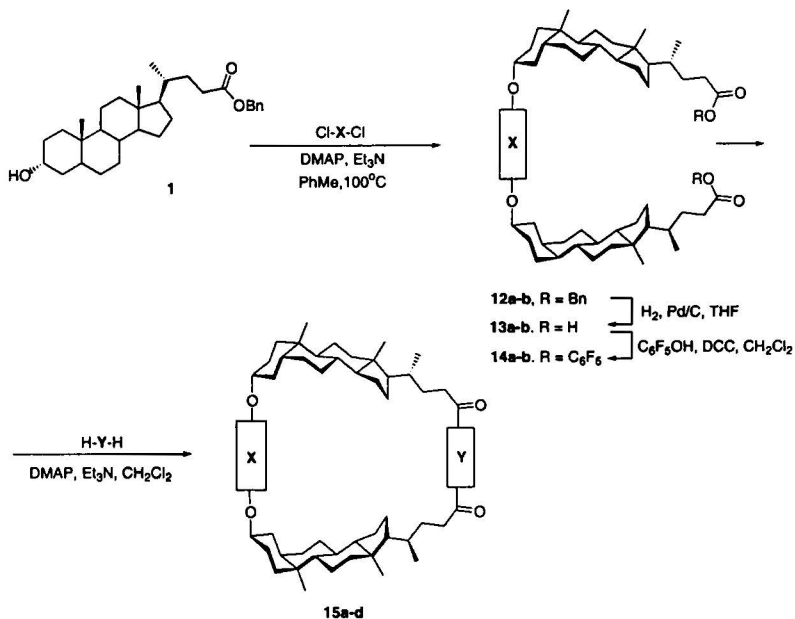


Схема 3. Синтез холафанов с комбинацией амидного мостика и сложноэфирного мостика на основе оптически активной 1,1'-бинафтил-2,2'-дикарбоновой кислоты.

Таблица 3 Макроциклические молекулы 15a-d.

№	15a	15b	15c	15d
Cl-X-Cl				
H-Y-H				
Выход (%)	43	50	51	54

Макроциклизация пентафторфениловых эфиров с полиоксадиаминами проходит с хорошими выходами холафанов, причем выходы макроциклов практически не зависят от длины полиоксадиаминового мостика.

Аналогично, по второму методу были получены макроциклы с двумя сложноэфирными мостиками, один из которых являлся фрагментом 1,1'-бинафтил-2,2'-дикарбоновой кислоты (схема 4).

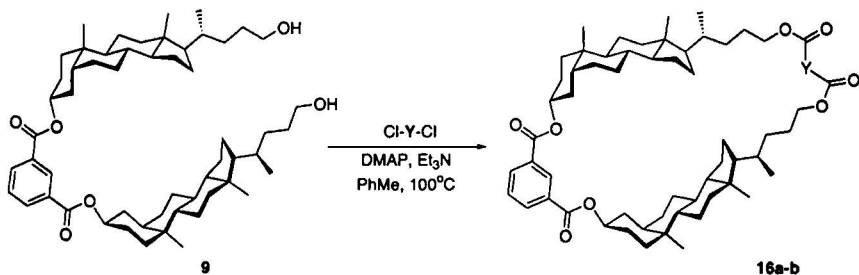


Схема 4. Синтез холафанов 16a, b с двумя сложноэфирными мостиками

Таблица 4 Конфигурация заместителя в положении 24,24' и выходы макроциклов

№	16a	16b
Cl-Y-Cl		
Выход(%)	32	32

В макроциклах, полученных по второму методу (схема 4), фрагмент 1,1'-бинафтил-2,2'-дикарбоновой кислоты связан со стероидным каркасом менее жестко, и возможно, данные макроциклические молекулы смогут легче подстраиваться под различные субстраты

и, следовательно, проявлять большую эффективность в процессах комплексообразования, чем макроциклы, полученные по первому методу (схема 3). Удельное вращение макроциклов **15a** и **15c** (с 04, CHCl_3 , 22°C), где фрагмент S-(-)- (**15a**) или R-(+)- (**15c**) 1,1'- бинафтил-2,2'- дикарбоновой кислоты связывает положения 3,3', составило $+10^\circ$ и $+35^\circ$ соответственно. Учитывая, что $[\alpha]_D^{20}$ литохоловой кислоты составляет $+32^\circ$ а по литературным данным $[\alpha]_D$ 1,1'- бинафтил-2,2'- дикарбоновой кислоты -127° для S-(-)- и $+127^\circ$ для R-(+)-энантиомера, можно предположить, что в макроциклах **15a** и **15c** два фрагмента литохоловой кислоты экранируют бинафтильный остаток, и участие последнего в удельном вращении макроциклов незначительно. Напротив, $[\alpha]_D^{22}$ холафанов **16a** (S-(-)) и **16b** (R-(+)) составляет в тех же условиях -115° и $+100^\circ$ соответственно, и, следовательно, бинафтильный фрагмент в положении 24,24' боковой цепи определяет угол вращения, тогда как вклад стероидного скелета в удельное вращение компенсируется.

Синтез макроциклов на основе деоксихоловой и холевой кислот с использованием хлорангидридов карбоновых кислот часто осложняется их неизбирательной реакционной способностью по отношению к гидроксигруппам в 3, 7 и 12 положениях. По этой причине ранее наиболее часто для синтеза макроциклов использовалась литохоловая кислота, имеющая гидроксильную группу только в положении 3, однако, её производные имеют гидрофобную полость и менее ценные комплексообразующие свойства. Предложенный нами метод образования сложноэфирного мостика по положению 3, 3' бензиловых эфиров литохоловой кислоты, заключающийся в их диацилировании дихлорангидридами ароматических кислот в толуоле при температуре 100°C в течение 12 ч, оказался непригодным для получения димеров деоксихоловой и холевой кислот из-за протекания реакции по положениям 7 и 12 ввиду низкой селективности ацилирования. Предварительная защита гидроксигрупп в положениях 7 и 12 желчной кислоты оказалась неэффективной из-за осложнений, возникающих в процессе удаления защитных групп. В результате значительного количества экспериментов для избирательного образования спейсерных групп из дихлорангидридов арендикарбоновых кислот между фрагментами деоксихоловой и холевой кислоты нами найдены мягкие условия 3,3'-диацилирования: использование в качестве растворителя дихлорметана или ТГФ вместо толуола и проведение реакции при 20°C вместо 100°C . Эти условия позволяют получать соединения типа **17a-c** с выходом до 65% без существенной примеси продуктов ацилирования по 7 и 12 положениям.

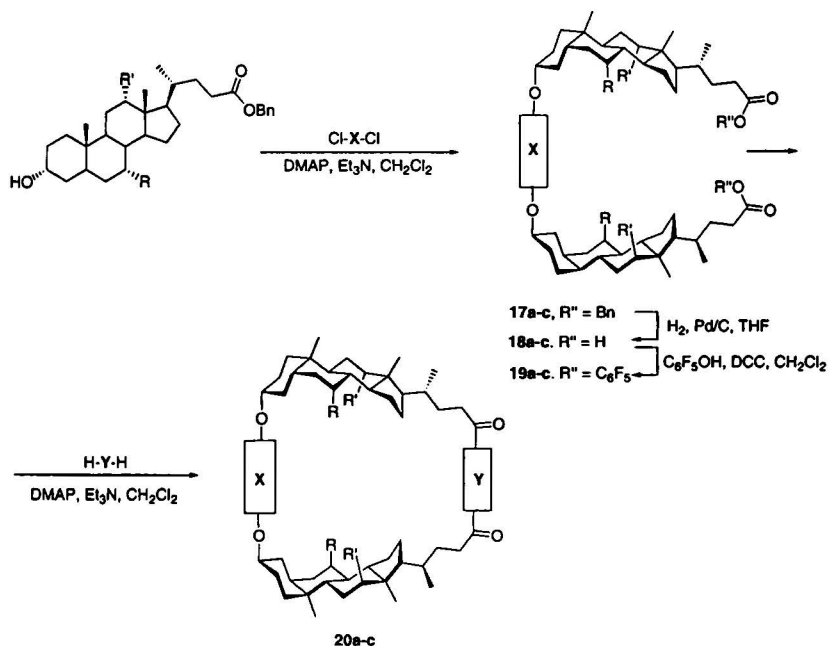


Схема 5. Синтез холафанов с комбинацией амидного и сложноэфирного мостиков

Таблица 5 Выходы холафанов на основе производных деоксихолевой и холевой кислот

№	R	R'	Cl-X-Cl	H-Y-H	Выход(%)
20a	H	OH			37
20b	OH	OH			34
20c	OH	OH			28

Нами обнаружено, что выходы холафанов на стадии циклизации практически не меняются при переходе от производных литохолевой кислоты (5a-b) к производным деоксихолевой и холевой кислот (20a-c). Таким образом, нами впервые предложен удобный метод получения холафанов на основе деоксихолевой и холевой кислот без предварительной защиты свободных гидроксигрупп.

Аналогично, в синтезе холафанов с двумя сложноэфирными мостиками предложенные нами более мягкие условия ацилирования (CH₂Cl₂, 20°C, DMAP, пиридин)

позволили получить с хорошим выходом (56%) димер производного холевой кислоты **21**. Последующее удаление тритильной защиты привело к 24,24'-диолам, которые затем использовались в реакции с дихлорангидридами дикарбоновых кислот в мягких условиях.

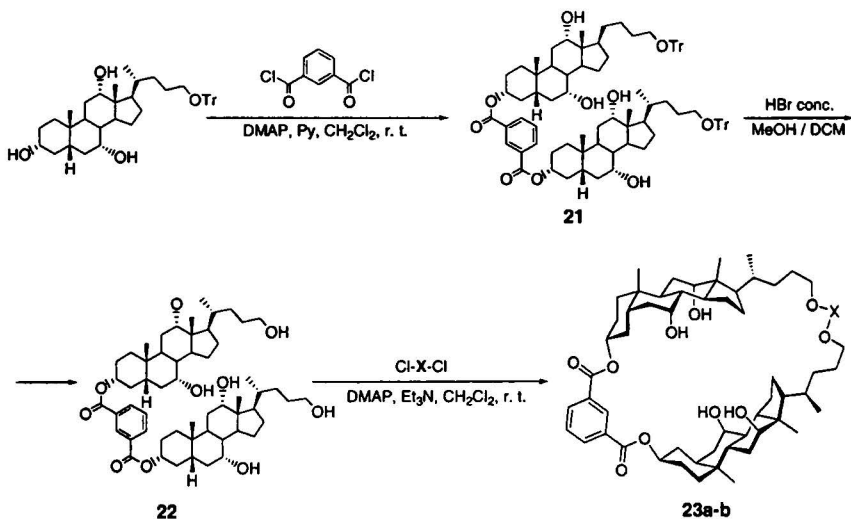


Схема 6. Синтез холафанов с двумя сложноэфирными мостиками

Таблица 6 Выходы холафанов с двумя сложноэфирными мостиками

№	Cl-X-Cl	Выход(%)
23a		17
23b		18

И в данном случае выходы холафанов на стадии циклизации, хотя и являются низкими, также не меняются при переходе от производных литохолевой кислоты (**10b-e**) к производным холевой кислоты (**23a-b**).

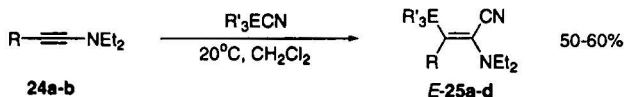
В спектре ЯМР ^1H полученных макроциклов **20a-c, 23a-b**, как и для описанных нами ранее макроциклов **5a-b, 10a-e** наблюдается смещение химического сдвига протона $3\beta\text{-H}$ в область более слабого поля (с 3.4 м.д. до 4.8 м.д.), тогда как положение протонов $7\beta\text{-H}$ и $12\beta\text{-H}$ остается неизменным (3.88 м.д. и 3.98-4.02 м.д. соответственно). При замыкании цикла с образованием диамидного спейсера (**20a-c**) происходит небольшое смещение химических сдвигов протонов CH_2 -группы в 23 положении в сильное поле (с 2.7 м.д. до 2.1 м.д.), тогда

как при образовании сложнотетраэдрического мостика расположение химических сдвигов CH_2 -группы в 24 положении смещается в область более слабого поля (с 3.6 м.д. до 4.4-4.5 м.д.).

2. Присоединение цианистого водорода и триметилсилилцианида к нуклеофильным алкинам, кетифосфонатам, 3- и 17-кетостероидам.

Нуклеофильное присоединение триметилсилилцианида по карбонильной группе хорошо известно и широко применяется в современной органической химии, тогда как электрофильное присоединение триметилсилилцианида к кратным связям гораздо менее изучено. В продолжении работ, выполненных в лаборатории ЭОС в 90-х годах XX века по изучению электрофильного присоединения элементоорганических соединений к активированной тройной связи нами впервые было исследовано присоединение триметилсилилцианида к нуклеофильным алкинам, которое приводит к ранее неизвестным α -цианоэнаминам, содержащим гетероатомные заместители при двойной связи. Такие соединения могут выступать как удобные синтоны в реакциях кросс-сочетания для введения α -цианоэнаминового фрагмента, а также приводить после гидрирования к насыщенным элементозамещенным α -аминонитрилам и диаминам.

Присоединение Me_3SiCN к нуклеофильным алкинам **24a-b** медленно протекает за 1-2 недели при 20°C в дихлорметане даже в отсутствие катализаторов, приводя к индивидуальным регио- и стереоизомерным α -цианоэнаминам **25a-b** с выходом 50-60%. Добавление каталитического количества триметилдиодсилана Me_3SiH уменьшает время реакции до нескольких часов при 20°C . Трибутилстаннилцианид также регио- и стереоселективно присоединяется к аминокетонам **24a-b**, причем реакция гладко протекает при 20°C без катализатора.

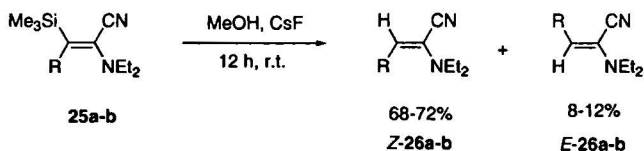


24: a, R=Me; **b**, R=i-Pr.

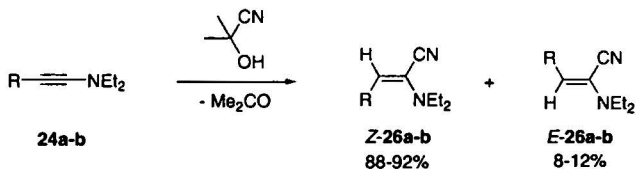
25: a, R=Me, $\text{R}'_3\text{E}=\text{Me}_3\text{Si}$; **b**, R=i-Pr, $\text{R}'_3\text{E}=\text{Me}_3\text{Si}$; **c**, R=Me, $\text{R}'_3\text{E}=\text{Bu}_3\text{Sn}$; **d**, R=i-Pr, $\text{R}'_3\text{E}=\text{Bu}_3\text{Sn}$.

Определение конфигурации тетразамещенных алкенов **25a-d** представляет достаточно сложную задачу, особенно в тех случаях, когда присутствует только один изомер, и непосредственное сравнение спектров ЯМР соответствующих изомеров не может быть выполнено. Для подтверждения структуры соединения **25a** нами был исследован ядерный эффект Оверхаузера (NOEDIF), который показал отчетливый отклик протонов метильной группы при двойной связи при облучении метиленовых протонов в диэтиламиногруппе, что свидетельствует в пользу пространственной близости этих групп и их цис-расположения.

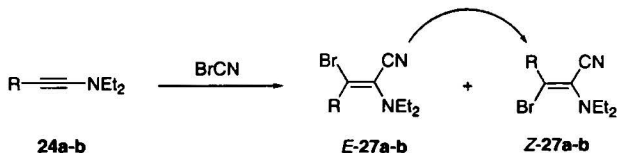
Таким образом, можно предположить, что взаимодействие Me_3SiCN и Bu_3SnCN с аминокетиленами протекает как *син*-присоединение. Строение продуктов **25a-b** было также подтверждено путем их трансформации в тризамещенные алкены обработкой эквивалентом CsF в метаноле.



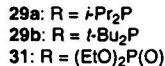
Спектр ЯМР ^1H для соединения **Z-26a** соответствует спектру этого соединения, описанного ранее в качестве побочного продукта реакции замещенных 1,2,4-триазинов с **24a**. Таким образом, данные, полученные в результате протодесилирования **25a**, также согласуются с предложенной *E*-конфигурацией α -цианоенамина **25a**. Гидроцианирование аминокетиленов **24a-b** ацетонциангидрином также легко протекает с образованием *Z/E*-изомеров в соотношении примерно 9:1. В случае этих аддуктов количество минорного изомера *E-26* увеличивается после нагревания. Можно предположить, что и здесь происходит кинетически контролируемое *син*-присоединение HCN к инаминам с первоначальным образованием *Z*-изомера.



Нами также исследовано присоединение бромциана к инаминам **24a-b** (1-2 ч при 20°C в дихлорметане выход **27a-b** 67 и 78% соответственно), которое протекает как *син*-присоединение с последующей частичной изомеризацией в *анти*-аддукт.



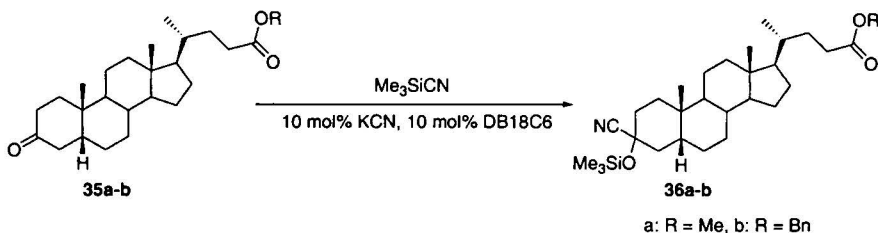
Также найдено, что β -фосфинозамещенные α -цианоенамины могут быть получены реакцией фосфорзамещенных аминокетиленов **28a-b**, **30** с ацетонциангидрином. В этом случае наблюдается также образование смеси *E*- и *Z*-изомеров, однако первичным является образование *син*-продуктов.



14

соединениях она либо отсутствует, либо оказывается связанной. Макроциклические производные холевых кислот с удлиненной по положению 3 цепью имеют больший размер полости. Превращение 3-гидроксигруппы в 3-кетогруппу и последующее образование на основе 3-кетохолевых кислот циангидринов с последующим их восстановлением в амины способно не только сохранить гидроксильную группу в 3 положении, но и получить более нуклеофильную аминотильную группу, пригодную для последующего ацилирования. Нам представлялось интересным применить этот подход к наращиванию боковой цепи кольца А стероидного каркаса желчных кислот. В качестве источника цианид-иона нами был выбран триметилсилилцианид.

Присоединение триметилсилилцианида к эфирам 3-кетолитохоловой кислоты **35a-b** протекает гладко в дихлорметане (20°C, 18 ч) с использованием 10 моль.% KCN и 10 моль.% дибензо-18-краун-6 в качестве катализатора, выход циангидринов **36a-b** составляет 92-94%.

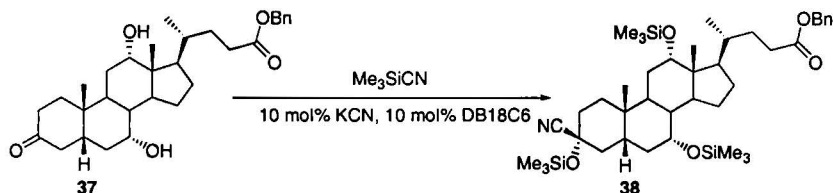


В спектрах ЯМР ^1H продукта присутствуют сигналы двух триметилсилильных групп с химическими сдвигами 0.24 м.д. и 0.22 м.д., относящиеся к двум диастереомерным циангидринам, в соотношении 6:1, в спектре ЯМР ^{13}C также присутствуют сигналы двух нитрильных групп с химическими сдвигами 121.9 м.д. для основного соединения и 123.0 м.д. для побочного и сигналы четвертичного углерода C-3: 72.5 м.д. и 68.3 м.д. в соотношении 6:1. По данным спектра ЯМР ^{13}C без подавления спин-спинового взаимодействия с протонами сигнал нитрильной группы основного эпимера представляет собой триплет триплетов с константами спин-спинового взаимодействия $J_{\text{CH}} = 9.3$ Гц и $J_{\text{CH}} = 4.0$ Гц тогда как для минорного эпимера сигнал нитрильной группы выглядит как мультиплет с полушириной 3.3 Гц. Согласно литературным данным, у заместителя в циклогексановом кольце, находящегося в аксиальном положении, при взаимодействии с соседними аксиальными и экваториальными протонами должны быть большие КССВ, чем у заместителя в экваториальном положении.

Таким образом, в процессе присоединения триметилсилилцианида к эфирам 3-кетолитохоловой кислоты преобладающим диастереомером является циангидрин, содержащий нитрильную группу в аксиальном положении ($3\beta\text{-CN}$), что хорошо согласуется

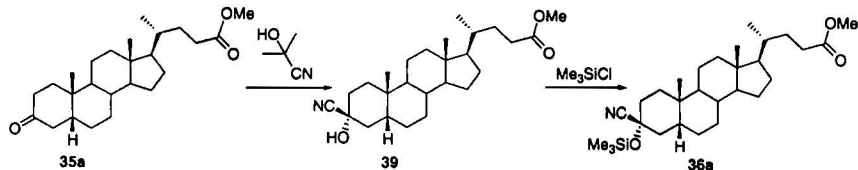
с данными о стереохимии нуклеофильного присоединения по карбонильной группе циклических кетонов.

Аналогично происходит взаимодействие в тех же условиях избытка триметилсилилцианида с бензиловым эфиром 3-кетохеновой кислоты **37**. В результате образуется смесь эпимеров в соотношении 9:1, причем основным продуктом также является 3 β -циано-3 α -триметилсиликси- эпимер **38**.



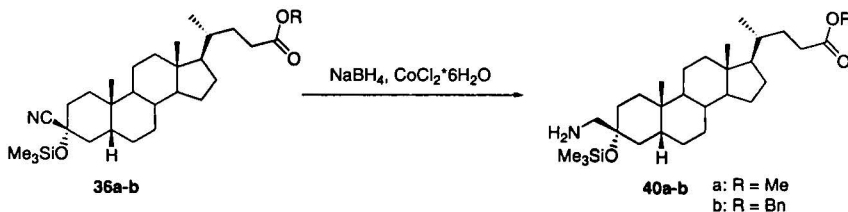
Триметилсилилцианид также выступает как силилирующий агент – в процессе реакции происходит силилирование свободных гидроксигрупп в положениях 7 и 12.

Гидроцианирование метилового эфира 3-кетолитохеновой кислоты **36a** ацетонциангидрином в водном метаноле при комнатной температуре в условиях щелочного катализа привело к образованию единственного изомера с выходом 96%. В спектре ЯМР ^{13}C присутствует только сигнал с химическим сдвигом 122.0 м.д., относящийся к цианогруппе, для которого можно наблюдать спин-спиновое взаимодействие с протонами (триплет триплетов с константами $J_{\text{CH}} = 9.5$ Гц и 3.9 Гц), и один сигнал с химическим сдвигом 71.5, относящийся к четвертичному атому C-3. Основываясь на данных ЯМР, полученных для триметилсилиловых эфиров, можно предположить, что в результате данной реакции получается 3 β -циано-3 α -гидрокси- метиллитохеноанат **39**. Для подтверждения его строения нами было проведено силилирование данного циангидрина триметилхлорсиланом в пиридине при комнатной температуре. Выделенный с выходом 99% продукт по своим спектральным данным полностью соответствует О-триметилсилилциангидрину **36a**.



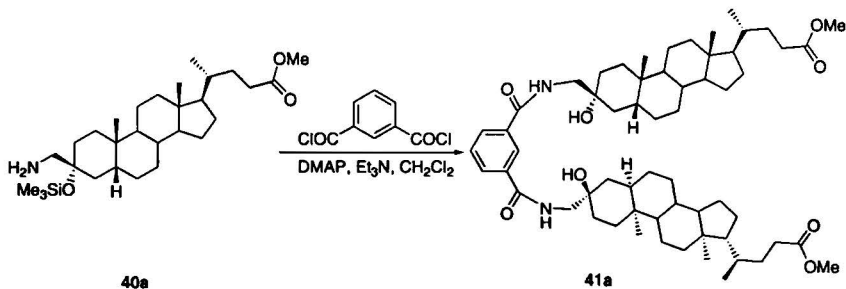
Образование единственного эпимера в данном случае можно объяснить плохой растворимостью продукта в водном метаноле, в результате чего в процессе реакции он выпадает в осадок и не участвует в возможной изомеризации. Действительно, проведение реакции при большом разбавлении и полном растворении продуктов приводит к смеси двух изомеров: 3 β -циано-3 α -гидрокси- и 3 α -циано-3 β -гидрокси- в соотношении 3:1.

Восстановление нитрильной группы в полученных циангидринах оказалось трудной задачей. Приемлемого результата удалось достичь лишь при использовании комплексных гидридов. Так, восстановление **36a-b** боргидридом натрия в присутствии хлорида кобальта $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в метаноле приводит к соответствующим аминотетраолам **40a-b** с выходом 34-35% после выделения колоночной хроматографией.

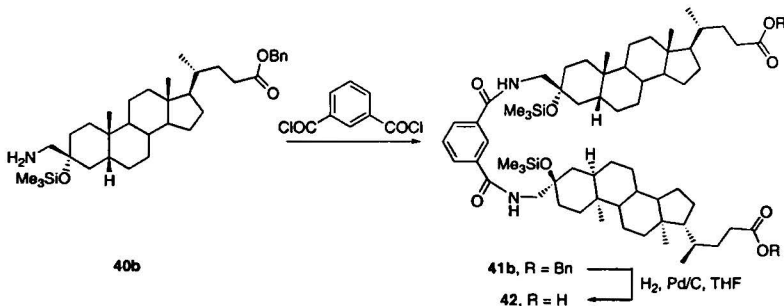


К сожалению, данный метод оказался неприменим к циангидрину **38**, поскольку в результате реакции образуется сложная смесь продуктов.

Силилированный β -аминоспирт **40a** в найденных нами ранее условиях реагирует с дихлорангидридом изофталевой кислоты с образованием димера **41a**, при этом в процессе обработки реакционной смеси и выделения продукта происходит удаление триметилсилильной группы с 3α -гидроксила.



В случае β -аминоспирта **41b** удалось выделить продукт, содержащий триметилсиликс группы в положении 3.



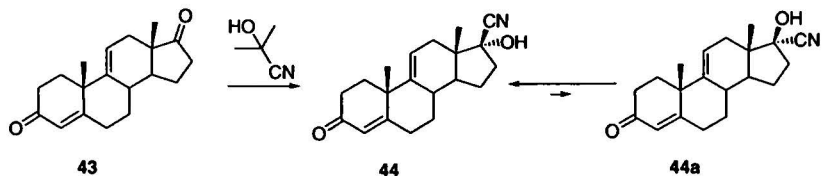
Удаление бензильных защит в **41b** приводит к соответствующей дикарбоновой кислоте **42**. Таким образом, нами предложен метод синтеза нового типа производных, состоящих из двух фрагментов литохлевой кислоты и одной спейсерной группировки. Полученные соединения могут обладать свойствами ионофоров. Однако, учитывая трудоемкость их синтеза, умеренные выходы целевых соединений, а также невозможность распространить этот метод на производные хлевой кислоты, соединения **41a-b** не были использованы для синтеза на их основе макроциклических молекул.

Образование циангидринов широко используется в синтезе фармакологически важных стероидных соединений ряда прегнана – так называемый циангидринный метод наращивания боковой цепи при кольце D, заключающийся в селективном присоединении HCN по C-17 карбонильной группе с последующей трансформацией нитрильной группы. При разработке лабораторного регламента синтеза стероидных противовоспалительных препаратов ряда фторкортикоидов нами были проведены исследования по поиску оптимального метода синтеза циангидрина **44** из андроста-4,9(11)-диен-3,17-диона **43**.

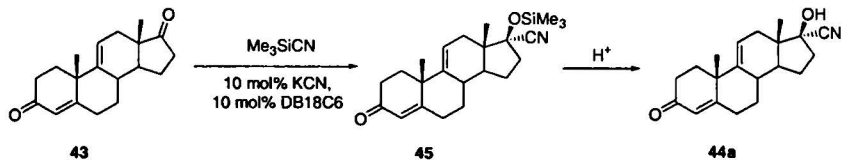
Гидроцианирование **43** осложняется образованием побочных соединений: его эпимера по положению 17 (**44a**) и продуктов присоединения HCN по Δ^4 -двойной связи, из-за чего выход целевого 17 β -циан-17 α -гидроксиандроста-4,9(11)-диен-3-она **44** не превышает 65-70%.

Нами установлено, что стереонаправленность процесса определяется не столько структурой субстрата и природой реагента - донора цианид-аниона, как считалось ранее, сколько условиями проведения реакции. Поскольку реакция гидроцианирования является обратимой, то при проведении процесса в протонном растворителе реакция сдвигается в сторону образования менее растворимого в данных условиях изомера. Так, в избытке ацетонциангидрина или в абсолютном спирте, где менее растворим 17 α -цианэпимер **44a**, образуется до 80% этого продукта. Напротив, увеличение полярности смеси растворителей понижает растворимость 17 β -циан-эпимера **44**, и он образуется с выходом более 90%.

Таким образом, нами была показана возможность применения ацетонциангидрина для селективного получения 17 β -циан-17 α -гидроксиандроста-4,9(11)-диен-3-она **44** с высоким выходом. На основе полученных результатов нами разработан лабораторный регламент гидроцианирования $\Delta^9(11)$ -АД **43** с применением ацетонциангидрина и без использования цианидов щелочных металлов. Достигнут стабильный, масштабируемый выход $80 \pm 1\%$.



Для получения стандартного образца побочного продукта - 17 β -гидрокси-17 α -цианоандроста-4,9(11)-диен-3-она **44a** нами был разработан метод силилцианирования $\Delta^{9(11)}$ -АД **43** с образованием 17 β -триметилсилилокси-17 α -цианоандроста-4,9(11)-диен-3-она **45** и последующим удалением триметилсилильной группы.

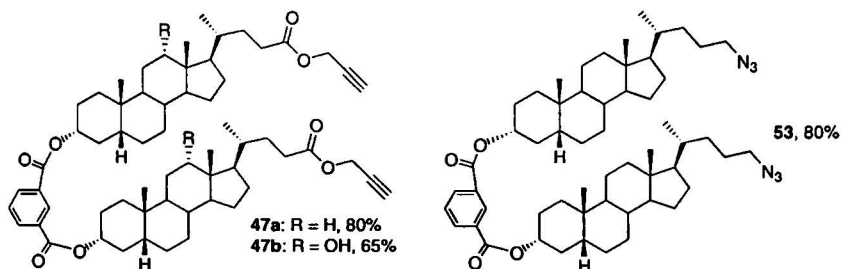


3. Синтез макроциклических молекул с использованием медь-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения

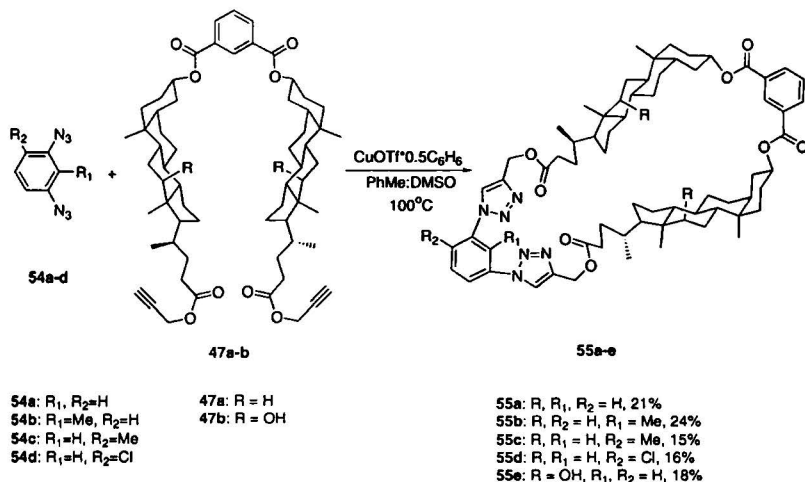
Реакции, катализируемые комплексами переходных металлов, в отличие от методов классической органической химии, до настоящего времени не нашли широкого применения в синтезе макроциклов на основе желчных кислот. Ранее в лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ было показано, что использование реакций Pd-катализируемого аминирования в синтезе макроциклических производных литохоловой кислоты может приводить к неожиданно высокому выходу продукта (до 65%) на стадии образования макроцикла. Это может быть связано с тем, что макроциклизация происходит в координационной сфере переходного металла, которая способствует благоприятной ориентации двух реагирующих фрагментов во время замыкания макроцикла. Для синтеза макроциклов на основе желчных кислот нами было предложено использовать медь-катализируемую реакцию 1,3-диполярного присоединения азидов к тройной связи (далее в тексте обозначенную как «клик»-реакция) с образованием спейсерных групп - 1,4-замещенных 1,2,3-триазолов на стадии макроциклизации. В макроциклических структурах триазольный фрагмент может выступать как инертный линкер, благодаря своей стабильности ко многим реагентам, а также как дополнительный координационный центр для ионов и нейтральных молекул. Помимо этого, нам представлялось интересным сравнить результаты синтеза макроциклов с использованием методов классической органической химии, с результатами замыкания цикла в медь-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

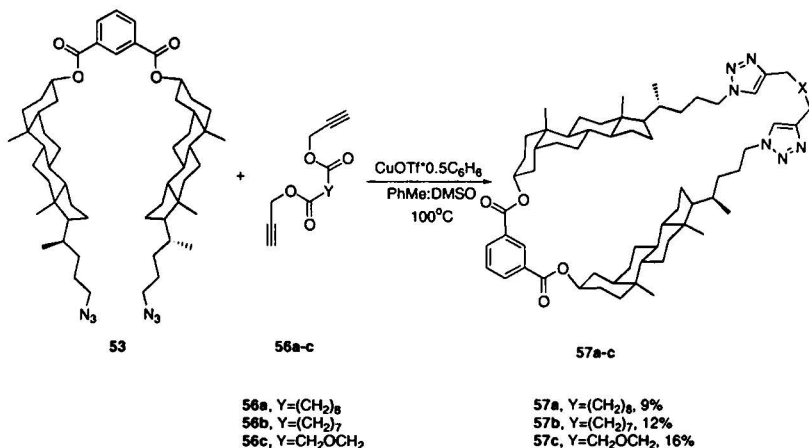
Для синтеза холафанов типа «голова к голове» было предложено начать с первоначального формирования мостика, соединяющего положения 3, 3' производного желчной кислоты. Так взаимодействием пропаргильовых эфиров лито- и деоксихоловой кислот **46a-b** с дихлорангидридом изофталевой кислоты были получены соответствующие

бис(холан)-24,24'-дипропаргильовые эфиры **47a-b** с хорошими выходами. Синтез бис(холан)-24,24'-диазида **53** был осуществлен в 7 стадий,



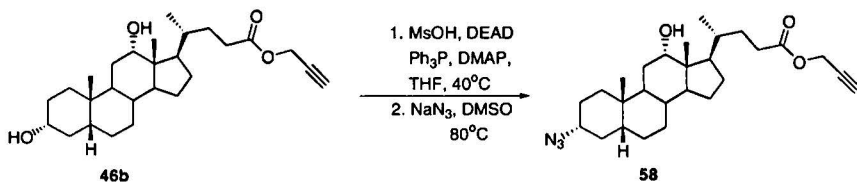
Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения в толуоле в присутствии CuI протекает чрезвычайно медленно. Оптимальным катализатором реакции оказался трифлат меди(I) в смеси толуол-ДМСО, позволяющий проводить реакцию за 5-10 часов, при этом продукты макроциклизации легко выделяются колоночной хроматографией. Реакция стероид-содержащих дипропаргильовых эфиров **47a-b** с фенилендиазидами **54a-d** приводит к холафанам **55a-e** с выходом 15-24%. Макроциклы **55a,e** удалось выделить в индивидуальном виде хроматографически, тогда как холафаны **55b-d** были получены в смеси с соответствующими циклодимерами (в соотношении 10:1), содержащими четыре остатка желчной кислоты и четыре триазольных фрагмента. Взаимодействие стероид-содержащего диазида **53** с дипропаргильовыми эфирами **56a-c** приводит к макроциклам **57a-c** с выходами ниже, чем в предыдущем случае. В случае холафанов **57a,b** также наблюдается образование циклодимерных продуктов, соотношение макроцикл/циклодимер составляет около 10:1 после выделения колоночной хроматографией.



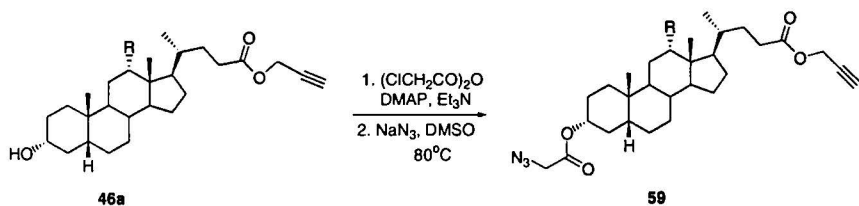


Строение конечных макроциклов подтверждается спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H при образовании триазольного цикла наблюдается смещение химических сдвигов протонов, относящихся к пропаргильной компоненте, в более слабое поле. Так, протоны CH_2 группы в исходном пропаргильном эфире имеют химический сдвиг 4.66 м.д., сигнал же CH_2 группы, соединенной с триазольным циклом, находится в области 5.5 м.д. Сигнал ацетиленового протона находится в области 2.5 м.д., в конечном триазольном цикле сигнал протона расположен в области 7.5 м.д. Соотношение циклоолигомеров определено по данным ЯМР ^1H , а их состав подтвержден масс-спектроскопией MALDI-TOF. Макроциклы, содержащие триазольный фрагмент, легко теряют молекулу азота и в масс-спектре наблюдаются сигналы $[\text{M}-28]^+$, $[\text{M}-56]^+$.

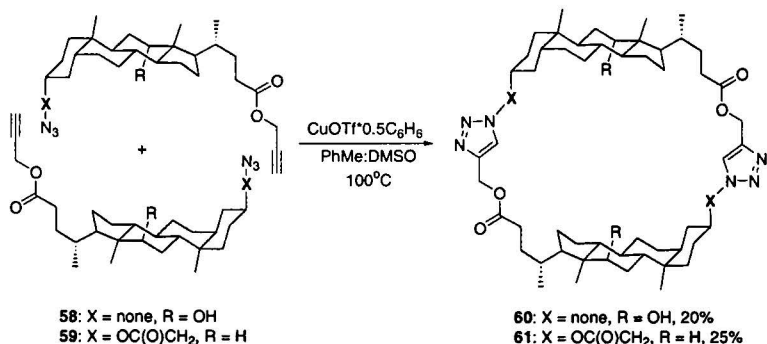
Нам также представлялось интересным использовать «клик»-реакцию для циклодимеризации производных желчных кислот, содержащих в одной молекуле и пропаргильную, и азидную группы. Введение азидной функции в положение 3 молекулы стероида осуществлялось реакцией Мицунобу эфира деоксихолевой кислоты **46b** с метансульфонокислотой и последующим нуклеофильным замещением азидом натрия.



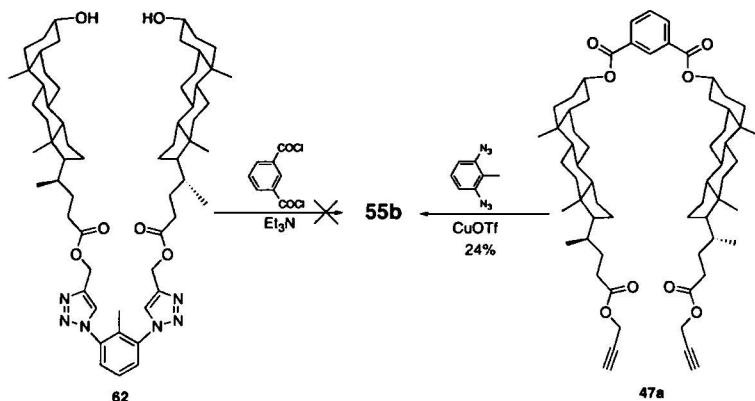
Из пропаргильного эфира литохолевой кислоты **46a** было синтезировано азидо-производное **59**, в котором азидная группа не находится в стероидном скелете.



Синтез бис(холан)содержащих макроциклов **60**, **61**, построенных по типу "голова к хвосту", был осуществлен в условиях, аналогичных условиям синтеза холафанов **55** и **57**. Соединения **60** и **61** удалось выделить в чистом виде без примеси циклотри- и тетрамеров. Полученные результаты свидетельствуют о том, что макроциклизация с использованием «клик»-реакции является умеренно эффективной в синтезе холафанов, однако, хотя и уступает по выходам целевых соединений ряду классических методов, обсужденных в первой части данной работы, но при этом даёт возможность вводить в макроцикл триазольную функцию.

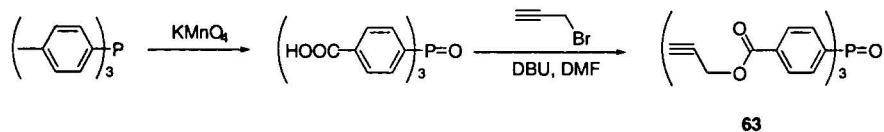


В ряде случаев эта реакция является более эффективной, чем классические методы. При попытке синтеза одного и того же продукта **55b** нами показано, что его синтез путем взаимодействия бис(триазол) содержащего димера **62** с дихлорангидридом изофталевой кислоты невозможен, по причине образования исключительно олигомерных продуктов. Тем не менее, это соединение легко получить с использованием реакции медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения.

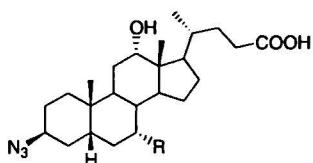


Тем не менее, умеренные выходы макроциклов на последней стадии циклизации существенно усложняют выделение целевых макроциклов и приводят к значительному удорожанию конечных соединений. Если исключить конечную стадию макроциклизации, с помощью клик реакции можно получить нециклические ди-, триподальные лиганды на основе желчных кислот, которые также могут выступать в качестве комплексообразователей и являться амфифильными поверхностно-активными веществами, обладающими рядом полезных свойств. Синтез подобных соединений менее трудоемок и характеризуется высокими выходами на каждой стадии.

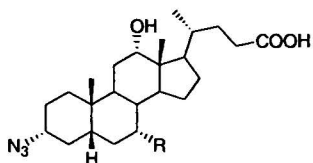
В рамках выполнения совместного российско-индийского проекта РФФИ № 08-03-91308-ИНД_а нами было предложено использовать фосфорсодержащий трис(пропаргильный) эфир **63** на основе трифенилфосфин оксида в клик реакции азидов и алкинов. Соединения четырехкоординированного фосфора предоставляют удобную основу для создания триподальных лигандов, а также способны иметь дополнительный координационный центр при комплексообразовании за счет фосфорильной группы.



Нами были получены неописанные ранее азиды **67a-b** и **68a-b** с аксиальным и экваториальным положением азидогруппы в положении 3.

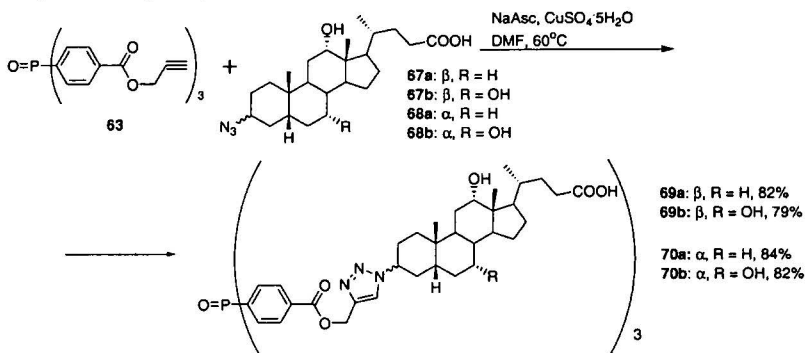


67a: R = H, 86%
67b: R = OH, 79%



68a: R = H, 71%
68b: R = OH, 64%

Соединения **67a-b** и **68a-b** были введены в клик реакцию с трис(пропаргильовым) эфиром **63** с использованием сульфата меди (II) и аскорбата натрия в качестве каталитической системы. В результате с высокими выходами были получены трис(холан) производные трифенилфосфина **69a-b** и **70a-b**, которые были переданы в группу профессора У. Майтры (Институт Науки, г. Бангалор, Индия) для дальнейших исследований.



Выводы

1. Предложен способ синтеза макроциклических молекул на основе производных желчных кислот методами классической органической химии. Для производных деоксихоловой и холовой кислот найдены условия селективного ацилирования дихлорангидридами арендикарбоновых кислот гидроксильной группы в положении 3 одновременно в двух молекулах эфиров желчных кислот.

2. Синтезированы макроциклические производные желчных кислот, содержащих хиральные мостики на основе стереоизомеров 1,1'-бинафтила и обнаружена зависимость удельного вращения макроцикла от расположения бинафтильного фрагмента в молекуле.

3. Впервые исследовано электрофильное присоединение цианистого водорода и элементзамещенных цианидов к нуклеофильным алкинам, проходящее как син-присоединение.

4. Показано, что стереохимическим результатом присоединения цианистого водорода к 3- и 17-кетостероидам можно управлять путем изменения природы растворителя.

5. Впервые предложено использовать для синтеза макроциклических молекул на основе желчных кислот катализируемую солями меди(I) реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. N.V. Lukashev, A.V. Kazantsev, A.D. Averin, M.S. Baranov, P.A. Donez, E. Sievänen, E. Kolehmainen. "Novel macrocyclic bile acid derivatives. Selective and easy binding of two cholic acid moieties at 3 and 3' positions" *Synthesis*, **2009**, (24), 4175-4182.

2. G.V. Latyshev, M.S. Baranov, A.V. Kazantsev, A.D. Averin, N.V. Lukashev, I.P. Beletskaya. "Copper-catalyzed [1,3]-dipolarcycloaddition for the synthesis of macrocycles containing acyclic, aromatic and steroidal moieties" *Synthesis*, **2009**, (15), 2605-2615.

3. N.V. Lukashev A.V. Kazantsev, A.A. Borisenko, I.P. Beletskaya. "Cyanation of nucleophilic alkynes: easy approach to element-substituted α -cyanoenamines" *Tetrahedron*, **2001**, 57(52), 10309-10317.

4. Казанцев А.В., Аверин А.Д., Лукашев Н.В., Белецкая И.П. "Исследование присоединения Me_3SiCN к 1-, 2-, 3-кетофосфонатам и фосфонацетальдегиду как путь к синтезу фосфорзамещенных гидроксикарбоновых кислот и их нитрилам" *ЖОрХ*, **1998**, 34(10), 1495-1497

5. N.V. Lukashev, Latyshev G.V., Averin A.D., Kazantsev A.V., Savinova T.S., Cheprakov A.V. "Steroid transformations: new trends in the classical field" Book of Abstracts, The Combined XII Spring Meeting of the Division of Synthetic Chemistry and XXXII Finnish NMR Symposium, **2011**, p 11.

6. Пешков В.А., Казанцев А.В. «Синтез макроциклов на основе литохолевой кислоты». Материалы докладов XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов», **2008**, с. 499.

7. N.V. Lukashev A.V. Kazantsev, I.P. Beletskaya. "The regio- and stereoselective cyanation of nucleophilic alkynes. An easy approach to element-substituted α -cyanoenamines". Book of abstracts, International conference "Reaction Mechanisms and Organic Intermediates"; Saint-Petersburg, Russia; June 11-14, **2001**, p. 156.

8. N.V. Lukashev, E.A. Tarasenko, A.V. Kazantsev, G.A. Artamkina, I.P. Beletskaya. "Transition metal catalysis in synthesis of functional substituted phosphonates" Abstracts of XIV International Conference on Phosphorus Chemistry; Cincinnati, Ohio, USA; July 12-17, **1998**; p. 138.

Заказ № 99-П/03/2012 Подписано в печать 20.03.2012 Тираж 100 экз. Усл. п.л.1,25



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; [e-mail:info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)